

УДК 612.018.2—06:611.814.1+814.1+611.814.3:577.95

А. Г. Резников

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ПОЛОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ МОЗГА

Современная концепция физиологической регуляции процессов размножения у позвоночных базируется на представлении о ведущей роли нейро-эндокринных центров гипоталамуса, коры головного мозга, лимбических структур и взаимодействия их с органами репродуктивной системы и сенсорными сигналами внешней среды (свет, запахи, копуляция и др.). На ранних этапах индивидуального развития, вскоре после завершения морфологической дифференциации генитальных органов, формируются половые различия поведенческих реакций, секреции гонадотропинов, секреции и метаболизма стероидных гормонов. В этот «критический» период внутриутробного существования плода, а у некоторых видов млекопитающих непосредственно после рождения функционально незрелые структуры мозга, независимо от генетического пола, могут дифференцироваться по мужскому или женскому типу.

Направление половой дифференциации мозга зависит от гормональной стимуляции, исходящей из гонад развивающегося организма. В отсутствие андрогенов нейро-эндокринная система регуляции репродукции развивается по женскому типу, причем наличие яичников для этого вовсе не обязательно. С наступлением половой зрелости у особей женского пола устанавливается регулярный цикл секреции гонадотропинов, обеспечивающий процессы овуляции и возможность зачатия. У особей мужского пола тесткулярная секреция андрогенов определяет формирование мужского типа поведения и секреции гонадотропных гормонов гипофиза. В зрелом возрасте гонадотропная активность у них не испытывает циклических колебаний.

Для изучения половой дифференциации используют разнообразные экспериментальные подходы: кастрацию, введение гормонов, антигормональных, нейротропных препаратов и др. Таким путем удалось выяснить, что «ациклическая» перестройка центров регуляции секреции гонадотропинов у кроликов происходит на отрезке 19—23 дней, у морских свинок — 36—38 дней пренатальной жизни, у крыс, мышей, хомяков — в течение первых пяти дней после рождения [1, 7, 50]. Для человека наиболее вероятным периодом половой дифференциации центральной нервной системы считается средний триместр беременности [6]. Следует подчеркнуть, что экспериментальные воздействия, оказываемые вне «критического» периода, неспособны модифицировать секс-специфические параметры дифференциации мозга.

Поведенческие акты. Весьма интересны наблюдения андрогензависимой перинатальной дифференциации полового поведения. Кастрация новорожденных самцов крыс, несмотря на последующую заместительную терапию андрогенами, резко снижает их спаривательную активность при контакте с самками. В постпубертатном возрасте после введения эстрогенов или андрогенов они реагируют на присутствие самцов сексуальным возбуждением, то есть проявлениями гомосексуальности, которая может быть предотвращена единственной инъекцией тестостерона-пропионата (ТП) в первый день постнатальной жизни или разрушением у взрослых животных вентро-медиальной области гипоталамуса, где локализован центр женского полового поведения. Блокада действия андрогенов в раннем постнатальном периоде антиандрогенами (например, ципротерона-ацетатом) может вызвать полную инверсию полового поведения: такие самцы принимают позу лордоза при приближении нормальных самцов. Чрезмерная же стимуляция андрогенами или хоригономинном новорожденных самцов крыс приводит к гипогонадотропному гипогонадизму [22].

Введение ТП новорожденным самкам крыс ослабляет половую рецептивность у взрослых животных и может привести к извращению сексуальной ориентации — проявлению типичных реакций самца при встрече с нормальной самкой. Дефеминизация поведенческих реакций после неонатального воздействия ТП наблюдается также у самок золотистых хомячков, причем у них усиливается агрессивное поведение [56].

Результаты экспериментов Горски [26] привели его к заключению о том, что: 1) поведенческая система крыс менее чувствительна к андрогенам и дифференцируется несколько позже (на четвертый—шестой дни жизни), чем регуляция секреции гонадотропинов; 2) маскулинизация полового поведения может быть связана с изменением

чувствительности нервных центров к дению, возможно, реализуется на внегипоталамическом уровне.

Проявление родительского инстинкта у крыс формируется в условиях дефицита самцов, что является типичным для взрослых крыс-самок, которые накануне родов.

Половые различия в потреблении пищи у самцов и самок крыс обусловлены тальной кастрацией самцов или андрогенной гипоталамусом [37].

Регуляция половой циклическости. В яичнике осуществляется на уровне фолликуло-стимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ЛГ) выброса в кровь больших количеств эстрогенов, что способствует предовуляторному увеличению обратной связи между яичником и гипоталамусом. У самцов же фолликулярная секреция эстрогенов подвергается репрессии тестостероном.

Врожденную способность самцов к репродукции впервые продемонстрировали инфантильные крысы, пересаживаемые в первые дни после рождения в организм самок. У самцов же фолликулярная секреция эстрогенов сохраняется в течение жизни.

У кастрированных в половозрелом возрасте самцов крыс повышается уровень лютеотропного гормона (ЛГ) гипофиза, что приводит к докритическому эффекту эстрогена на регуляцию циклической секреции эстрогенов. Однако в аналогичных опытах на самцах кастрация не приводит к повышению уровня ЛГ гипофиза. В свете последующих исследований утверждение, что кастрация самцов приводит к повышению уровня ЛГ гипофиза, не имеет под собой основания. Анализировать данный вопрос в свете положительных и отрицательных результатов, и эти различия частично являются следствием.

С помощью радионуклеотидного метода было показано, что кастрация самцов крыс приводит к снижению уровня эстрогенов в крови. Отсутствие овуляций в овариальных условиях, можно объяснить тем, что уровень эстрогенов в крови не достигает критического уровня, необходимого для овуляции. В опытах на самках кастрация не приводит к снижению уровня эстрогенов в крови, что объясняется тем, что у самок кастрация не приводит к снижению уровня эстрогенов в крови.

Огромное число работ по изучению влияния кастрации на репродуктивную функцию крыс-самок, подвергнутых неонатальной кастрации, показывает, что односторонняя кастрация приводит к бесплодию у 99,8% животных [17]. Всплеск циклической секреции гонадотропинов в постпубертатном возрасте отсутствовал у 40%. Но даже в дни беременности или на 20 день беременности [27].

Отдаленные последствия неонатальной кастрации на всех уровнях репродуктивной системы (гипоталамус, гипофиз, яичники) являются нарушением механизма обратной

чувствительности нервных центров к прогестерону и 3) действие андрогенов на поведение, возможно, реализуется на внегипоталамических уровнях.

Проявление родительского инстинкта тестискулярных андрогенов у новорожденных самцов крыс формируется типичное материнское поведение. Оно не обнаруживается у взрослых крыс-самок, которые накануне рождения подвергались воздействию андрогенов.

Половые различия в потреблении крысами поваренной соли устраняются неонатальной кастрацией самцов или андрогенизацией самок, равно как повреждением латерального гипоталамуса [37].

Регуляция половой цикличности. В физиологических условиях созревание фолликулов в яичнике осуществляется на фоне относительно постоянной (тонической) секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Разрыв граафова пузырька с выходом яйцеклетки происходит в результате овуляторного (циклического) выброса в кровь больших количеств гонадотропинов, особенно лютропина, которому способствует предовуляторное увеличение секреции эстрогенов по принципу положительной обратной связи между яичниками и гипоталамо-гипофизарной системой. В соответствии с этим механизмом у самок грызунов функционируют два центра регуляции гонадотропинов: тонический — в зоне аркуатных ядер и циклический — в преоптической области гипоталамуса. У самцов же функционирует только тонический центр, а циклический подвергается репрессии тестискулярными андрогенами в период половой дифференциации мозга.

Врожденную способность самцов и самок крыс к циклической секреции гонадотропных гормонов впервые продемонстрировала Пфайффер [50]. В трансплантатах яичников инфантильных крыс, пересаженных в возрасте 2,5 мес животным, у которых в первые дни после рождения были удалены семенники или яичники, возникала спонтанная овуляция и образовывались желтые тела. Иными словами, у неонатально гонадэктомированных животных сохранялась высокая чувствительность нервных центров к позитивному действию эстрогенов. Описанный феномен не наблюдается у самцов крыс, кастрированных после наступления половой зрелости.

У кастрированных в половозрелом возрасте овец подкожная имплантация эстрадиола-17 β повышает уровень лютропина в крови в 50—150 раз, а у кастрированных баранов позитивный эффект эстрогена отсутствует. Следовательно, становление нейро-эндокринной регуляции циклической секреции гонадотропных гормонов у овец, так же как у грызунов, проходит через стадию андроген — зависимой половой дифференциации [35]. Однако в аналогичных опытах на обезьянах были получены неожиданные результаты: у кастрированных самцов и самок в равной степени эстрогены индуцировали массивный выброс лютропина из гипофиза [34]. Авторы заключили, что схема половой дифференциации ЦНС у грызунов неприменима к приматам, включая человека. Тем не менее, в свете последующих исследований необходимо признать необоснованность такого утверждения. Анализируя данный вопрос, Реско [52] пришел к выводу о том, что чувствительность нервных центров, регулирующих секрецию лютеинизирующего гормона в цепи положительной и отрицательной обратной связи, у самцов и самок обезьян различна, и эти различия частично являются следствием пренатального воздействия гормонов.

С помощью радиоиммунологического метода определения лютропина стимулирующее влияние эстрадиола на секрецию гонадотропина удалось наблюдать у кастрированных половозрелых крыс-самцов, хотя и в меньшей мере по сравнению с самками [23]. Отсутствие овуляций в овариальных трансплантатах, которое наблюдалось в аналогичных условиях, можно объяснить тем, что повышение концентрации лютропина в крови не достигает критического уровня. Особенно интересны данные о воспроизводимости результатов, полученных в опытах на крысах, в исследованиях на людях, лишившихся гонад в постпубертатном возрасте: слабого повышения лютеинизирующей активности под влиянием эстрогенов у кастрированных мужчин и значительного — у овариэктомированных женщин [25].

Огромное число работ по изучению половой дифференциации мозга выполнено на крысах-самках, подвергнутых неонатальной андрогенизации. Толчком для них послужило сообщение о том, что одноразовая инъекция 1,25 мг ТП на пятый день после рождения вызывает впоследствии постоянную течку, поликистоз яичников и ановуляторное бесплодие у 99,8% животных [17]. Причина ановуляторного синдрома кроется в подавлении циклической секреции гонадотропинов, прежде всего в результате уменьшения возбудимости циклического центра мозга. После инъекции ТП на десятый день жизни циклы отсутствовали у 40%. Но даже большие дозы ТП, если их применяли в последние дни беременности или на 20 день постнатального развития, не оказывали подобного влияния [27].

Отдаленные последствия неонатальной андрогенизации весьма многочисленны и обнаруживаются на всех уровнях системы гипоталамус — гипофиз — гонады — акцессорные половые органы [8, 11, 12, 13, 15, 19, 22]. Отсутствие спонтанной овуляции объясняется нарушением механизма обратной связи между яичниками и гипоталамусом. Вве-

дение эстрадиола андрогенстерильным крысам не повышает секрецию лютропина, но под влиянием прогестерона, способствующего секреции гонадотропных гормонов, может восстановиться нормальный эстральный цикл.

Тяжесть ановуляторного синдрома зависит от времени андрогенизации. После введения ТП на пятый день жизни влагалище обычно открывается на несколько дней раньше положенного срока и появлению постоянной течки может предшествовать период регулярных циклов. У крыс, андрогенизированных в течение одного-двух дней после рождения, влагалище до конца жизни может оставаться закрытым, но при гистологическом исследовании обнаруживается резкое ороговение слизистой. В яичниках, уменьшенных в размере, отмечается макрофолликулярная перестройка или поликистоз и отсутствие желтых тел. Содержание прогестерона и его метаболитов в гонадах резко снижено. Гистологическая картина матки характеризуется сглаженностью эндометрия, гипертрофией эпителия эндометрия, слабым развитием концевых отделов желез. Содержание лютропина и фоллитропина в аденогипофизе не испытывает циклических колебаний, оно снижено или не изменено по сравнению с нормальным эструсом. Концентрация пролактина значительно возрастает, а соматотропина — не изменяется. В зависимости от тяжести ановуляторного синдрома гонадотропная рилизинг-активность гипоталамуса может уменьшаться или сохраняться нормальной.

Изучение особенностей гипоталамо-гипофизарной регуляции половой цикличности в зависимости от времени введения ТП привело нас к заключению, что в результате «ранней» андрогенизации страдают как тонический, так и циклический нейроэндокринные центры секреции гонадотропинов, в то время как после «поздней» (на четвертый-пятый день) — только циклический механизм [15].

Неонатальная андрогенизация крыс-самок уменьшает чувствительность гипофиза к рилизинг-гормону и яичников — к гонадотропинам. Однако эти органы в принципе сохраняют способность к нормальному функционированию. В ответ на инъекцию синтетического гонадолиберина гипофиз секретирует эквивалентное или уменьшенное количество лютропина [48]. Яичники отвечают на последовательное введение сыворотки жеребых кобыл и хорионического гонадотропина человека, а также очищенных препаратов фоллитропина и лютропина овуляцией и лютеинизацией. Аналогичный результат дает подсадка гипофиза нормальной крысы под капсулу почки крысы с ановуляторным синдромом. А после трансплантации гипофиза андрогенстерильной крысы в турецком седле гипофизэктомированной самки, не подвергавшейся воздействию ТП, у нее восстанавливается эстральный цикл. Следовательно, повреждение механизма овуляции происходит в вышележащих отделах репродуктивной системы.

Роль ЦНС в дифференциации полового поведения и секреции гонадотропинов. Многочисленные факты свидетельствуют о ведущей роли гипоталамуса в генезе ановуляторного синдрома. Овуляция или овуляторный выброс лютропина у андрогенстерильных крыс могут быть вызваны различными манипуляциями: инъекцией гипоталамического экстракта или синтетического гонадолиберина [63], электрохимической стимуляцией аркуатно-вентромедиального комплекса и преоптической области гипоталамуса [18, 38], введением кломифена [2], то-есть любыми воздействиями, имитирующими или индуцирующими возбуждение гипоталамических структур, ответственных за циклическую секрецию гонадотропинов. По данным электрофизиологического исследования, постоянная течка у неонатально андрогенизированных самок крыс сопровождается снижением чувствительности нейронов аркуатной и преоптической областей гипоталамуса к эстрадиолу [1]. О важнейшей роли гипоталамуса в возникновении андрогенной стерильности свидетельствует также сходство морфологических и функциональных проявлений этого состояния с наблюдаемым у взрослых самок после стереотаксического разрушения ядер переднего гипоталамуса или широкой фронтальной перерезки нервных проводников между преоптической зоной и мидо-базальным гипоталамусом.

Весьма убедительны в этом отношении эксперименты с имплантацией кристаллов ТП в гипоталамус новорожденных крыс [40]. Ановуляторный синдром возникает после имплантации ТП в преоптико-переднегипоталамическую и аркуатно-вентромедиальную зоны. Это согласуется с гипотезой Флерко [16] о десенсибилизации андрогенами эстроген-чувствительных нейронов гипоталамуса. При использовании данного метода «критический» период нарушения половой дифференциации удлинняется до 11 дня постнатальной жизни, в то время как системное введение ТП эффективно в основном до пятого — седьмого дня. Вероятно, это связано с различной концентрацией ТП в месте первичного воздействия.

Становление полового поведения по типу самца тоже является процессом чувствительным к андрогенам, как было установлено при имплантации ТП в мозг новорожденных самок хомячков [55]. У кастрированных в первые пять суток после рождения самцов крыс гормональночувствительные нейроны выявляются как в аркуатных ядрах, так и в преоптической области, что свидетельствует о «феминизации» гипоталамуса [1].

Кариометрические исследования нейронов показали, что половая дифференциация ядер гипоталамуса, относимых к циклическому и тоническому центрам, происходит в разное время, причем половые различия в размерах ядер нейронов обусловлены разным уровнем андрогенов [4, 54]. За три дня до рождения у плодов крыс обнаруживают раз-

витие порталных сосудов, связывающих клетки аркуатных ядер с гипоталамическими ядрами. Происходит массовое образование их в гипоталамических ядрах и поливертм и седьмым месяцами внутри соответствует времени секс-специфических корреляций в гипоталамусе и других половой дифференциации. Значительное внимание уделяется корреляциям в гипоталамусе и других половой дифференциации. Значительное внимание уделяется корреляциям в гипоталамусе и других половой дифференциации. Значительное внимание уделяется корреляциям в гипоталамусе и других половой дифференциации.

У половозрелых крыс с ановуляторным синдромом введения ТП, снижена гона Баранов и соавторы [3] наблюдали в тракции дофамина при сохранении нотории, однако, получены иные результаты дофамина и норадреналина при ней данных и современных представлений физарных гормонов, угнетение секреции гормонов и повышение пролактина рассматриваем как результат изменения тонингом в пользу последнего. В полн сообщения о возникновении овуляции после внутрибрюшинной инъекции бл [59] или введения в желудочки мозга ваний (совместно с О. Н. Зряковым) ской регуляции и гистамина в патоге

Некоторые авторы связывают ппинов с разной активностью пептидаз дрогенизации самок крыс стирает эти ских характеристик — таких как вкл [49], поглощение ими кислорода и др. нения имеют противоположную напр биохимических параметров затрагива ЦНС — кору больших полушарий, м в процесс половой дифференциации и поталамические образования.

Как известно, восприятие гормонов осуществляется прров. Рецепторы эстрадиола обнаружые участвуют в регуляции репродукт дения последних лет о важной роли э прокных отношений между гонадами наличие циторекторов эстрадиола в

Широкое распространение получне в патогенезе ановуляторной стери вания эстрадиола циторекторами и приводит к повышению порога чувс уменьшении поглощения ³H-эстрадиол крыс с персистентным эструсом [16, 3 боратории [5]. Тем не менее мы пол нарушений половой дифференциации ола в преоптическую область, передн муса и ядро миндалины у нормальн ых самок крыс одинаково, хотя к э полового поведения и секреции гона у андрогенстерильных самок и нормальными самками [44]. Следовательно, (особенностями нервной регуляции с Привлекает внимание сообщение о тог в ядро у крыс с ановуляторным синдр

Перинатальное программировани вые различия метаболизма кортикосте тостерона в печени крыс. К моменту дифференциацию этих процессов. Сч гипоталамусе самцов фактора (субста фактора, ответственного за феминизац

Молекулярные механизмы полов но, накапливается все большее колич

вите порталных сосудов, связывающих гипоталамус с аденогипофизом. У новорожденных крыс клетки аркуатных ядер окончательно дифференцируются. В это же время происходит массовое образование их синапсов [10]. У плодов человека отчетливое появление гипоталамических ядер и полное исчезновение матрикса наблюдаются между четвертым и седьмым месяцами внутриутробного развития [54], что, по мнению авторов, соответствует времени секс-специфической дифференциации мозга у человека.

Значительное внимание уделяется выявлению физиологических и биохимических корреляций в гипоталамусе и других участках головного мозга у животных с нормальной и нарушенной половой дифференциацией. В этом аспекте большой интерес представляют данные о нейросекреторных процессах и моноаминергических механизмах гипоталамуса.

У половозрелых крыс с ановуляторным синдромом, возникшим в результате неонатального введения ТП, снижена гонадотропная релизинг-активность гипоталамуса [15]. Баранов и соавторы [3] наблюдали в гипоталамусе таких животных повышение концентрации дофамина при сохранении нормального уровня норадреналина. В нашей лаборатории, однако, получены иные результаты — почти двукратное снижение содержания дофамина и норадреналина при неизменном уровне серотонина [9]. Исходя из этих данных и современных представлений о моноаминергической регуляции секреции гипофизарных гормонов, угнетение секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и повышение пролактиновой активности у андрогенстерильных крыс мы рассматриваем как результат изменения соотношения между катехоламинами и серотонином в пользу последнего. В полном соответствии с таким представлением находятся сообщения о возникновении овуляций у крыс с ановуляторным персистентным эструсом после внутрибрюшинной инъекции блокатора синтеза серотонина—*n*-хлорфенилаланина [59] или введения в желудочки мозга норадреналина [58]. Результаты наших исследований (совместно с О. Н. Зряковым) свидетельствуют также о вовлечении холинергической регуляции и гистамина в патогенез ановуляторного синдрома.

Некоторые авторы связывают половые различия в регуляции секреции гонадотропинов с разной активностью пептидаз, расщепляющих гонадолиберин. Неонатальная андрогенизация самок крыс стирает эти различия [28] и изменяет ряд других биохимических характеристик — таких как включение меченых аминокислот в структуры мозга [49], поглощение ими кислорода и др. У неонатально кастрированных самцов эти изменения имеют противоположную направленность. Андрогензависимые половые различия биохимических параметров затрагивают не только гипоталамус, но и другие участки ЦНС — кору больших полушарий, мозжечка, миндалевидный комплекс. По-видимому, в процесс половой дифференциации вовлекаются кроме гипоталамуса и другие, внегипоталамические образования.

Как известно, восприятие гормональных сигналов и реализация биологических эффектов гормонов осуществляются при участии специфических белковых циторецепторов. Рецепторы эстрадиола обнаружены преимущественно в тех областях мозга, которые участвуют в регуляции репродуктивной функции самцов и самок [41, 43, 60]. Наблюдения последних лет о важной роли эстрогенов в регуляции полового поведения и репродуктивных отношений между гонадами и гипоталамо-гипофизарной системой объясняют наличие циторецепторов эстрадиола в мозге самцов.

Широкое распространение получила гипотеза Флерко о том, что основное значение в патогенезе ановуляторной стерильности имеет уменьшение специфического связывания эстрадиола циторецепторами нейронов циклического центра гипоталамуса, что приводит к повышению порога чувствительности их к гормону. Имеются данные об уменьшении поглощения ^3H -эстрадиола передним и средним отделами гипоталамуса у крыс с персистентным эструсом [16, 32, 47]. Сходные результаты получены в нашей лаборатории [5]. Тем не менее мы полагаем, что эти изменения не отражают сущности нарушений половой дифференциации мозга. В возрасте 100 дней включение ^3H -эстрадиола в преоптическую область, передний гипоталамус, срединное возвышение гипоталамуса и ядро миндалины у нормальных самцов, самок и неонатально андрогенизированных самок крыс одинаково, хотя к этому времени отчетливо проявляются особенности полового поведения и секреции гонадотропинов. К 200 дню жизни включение метки у андрогенстерильных самок и нормальных самцов снижается по сравнению с нормальными самками [44]. Следовательно, степень связывания эстрадиола не коррелирует с особенностями нервной регуляции секреции гонадотропинов и полового поведения. Привлекает внимание сообщение о торможении транслокации эстрадиола из цитоплазмы в ядро у крыс с ановуляторным синдромом [39].

Перинатальное программирование андрогенами обмена стероидов. Описаны половые различия метаболизма кортикостерона, гидрокортизона, тестостерона и дигидротестостерона в печени крыс. К моменту рождения андрогены осуществляют необратимую дифференциацию этих процессов. Считают, что андрогены способствуют выработке в гипоталамусе самцов фактора (субстанции), тормозящего секрецию гипофизом другого фактора, ответственного за феминизацию метаболизма стероидов. [29, 30].

Молекулярные механизмы половой дифференциации мозга. Как ни парадоксально, накапливается все большее количество фактов, свидетельствующих о том, что не-

посредственное маскулинизирующее действие на развивающийся мозг оказывают не сами андрогены, а продукты их метаболической ароматизации в нервной ткани, то есть эстрогены. Действительно, системное введение эстрадиола или имплантация его в гипоталамус новорожденных крыс-самок вызывает у них впоследствии типичную картину андрогенной ановуляторной стерильности и маскулинизацию полового поведения [21, 22]. В этом отношении эстрадиол даже более активен, чем тестостерон [20].

«Мужской» тип секреции гонадотропинов и полового поведения у новорожденных самок крыс и хомячков формируется только при введении ароматизируемых андрогенов (тестостерон, андростендион), в отличие от дигидротестостерона или андростерона, которые не способны превращаться в эстрогены [45, 49]. В соответствии с этим в ЦНС новорожденных самцов и самок крыс обнаружены ферменты, обеспечивающие достаточно интенсивное образование эстрадиола из тестостерона и эстрона — из андростендиона [46, 51]. Считают, что α -фетопrotein плазмы крови плодов и новорожденных (фетонеонатальный эстрогенсвязывающий белок) предохраняет недифференцированные нейроэндокринные центры от вредного воздействия высокой концентрации эстрогенов материнской крови [46].

В настоящее время нет прямых доказательств в пользу гипотезы о повреждающем действии андрогенов на систему циторецепторов эстрадиола непосредственно в период половой дифференциации мозга. Однако сам факт участия этих макромолекул в реализации действия андрогенов не встречает возражений, если принять во внимание трансформацию андрогенов в эстрогены. Недавно показано, что ядерные рецепторы эстрогенов, в отличие от цитозольных, сосредоточены именно в тех зонах мозга, где находятся ферменты ароматизации [62].

Таким образом, можно заключить, что во время половой дифференциации ароматизированный андроген (эстроген) образует комплекс с ядерным рецептором и далее взаимодействует с геномом нейрона. Неонатальная андрогенизация крыс-самок тормозит включение ^3H -уридина в РНК гипоталамуса [61]. Однако в условиях фармакологической блокады синтеза ДНК, РНК и белка ановуляторный синдром не возникает [36, 61]. По-видимому, влияние андрогенов на половую дифференциацию мозга связано с активацией, а не репрессией генов.

Несомненная роль в половой дифференциации принадлежит биогенным мономинам. В ближайшие дни после инъекции ТП новорожденным самкам крыс в мозг повышается содержание норадреналина, дофамина и серотонина [31]. Фармакологическая блокада катехоламиновой и серотониновой систем в «критическом» периоде половой дифференциации феминизирует поведение взрослых крыс-самцов [24] и секрецию гонадотропных гормонов у самцов морских свинок, кроликов [7] и крыс [57]. Аналогичные по направленности воздействия одновременно с неонатальным введением ТП препятствуют возникновению ановуляторной стерильности у самок крыс [13, 14, 57].

Согласно нашим наблюдениям, превентивный эффект от избирательного торможения синтеза катехоламинов выражен намного сильнее, чем при блокаде адренорецепторов. Такая диссоциация результатов позволяет предположить, что в ходе половой дифференциации мозга связыванию эстрогенов с ядерными рецепторами нейронов предшествует комплексообразование эстрогенов с катехоламинами. Некоторые авторы [33] допускают возможность подобного взаимодействия нейротрансмиттеров и стероидных гормонов в процессе саморегуляции эндокринного равновесия.

По-видимому, андрогензависимую половую дифференциацию мозга целесообразно рассматривать в свете концепции прематурационной ауторепрессии функционального ответа как одной из форм развития и созревания функциональных систем организма [12].

Литература

1. Бабичев В. Н. Половая дифференцировка областей гипоталамуса, принимающих участие в регуляции гонадотропной функции гипофиза. Автореф. докт. дисс. М., 1973, 29 с.
2. Баранов В. Г., Коган М. Е., Пропп М. В., Проппина Ф. И., Савченко О. Н. Влияние кломифена на восстановление овуляции у андрогенстерильных крыс. — Пробл. эндокринол., 1977, 23, 1, 60—64.
3. Баранов В. Г., Пропп М. В., Проппина Ф. И., Савченко О. Н. Значение катехоламинов и серотонина в регуляции циклической и тонической секреции гонадотропных гормонов. — Физиол. журн. СССР, 1976, 9, 1378—1385.
4. Борисова Н. А., Стефанова С. Б. Исследование гипоталамуса неонатально кастрированных крыс методом кариометрии. — Онтогенез, 1976, 7, 4, 373—377.
5. Варга С. В. О возможном участии циторецепторов половых стероидов в реализации андрогенных влияний на развивающиеся органы репродуктивной системы. — В кн.: Механизм действия гормонов. Тез. докл. респ. науч. конфер. К., 1975, 27—29.
6. Левина С. Е. Формирование эндокринной системы в пренатальном развитии человека. М., «Медицина», 1976. 200 с.

7. Мицкевич М. С. Гормональная. Ведущие факторы онтогенеза. К.
8. Никитина М. М., Кузнецова Л. в онтогенезе у интактных и анд 19, 4, 60—64.
9. Носенко Н. Д., Зряков О. Н., Р на биогенные моноамины гипо крыс. — Бюлл. exper. биол. мед.
10. Приймак Э. Х. Субмикроскопи срединного возвышения в перис Материалы I Всесоюзной конф
11. Пропп М. В., Савченко О. оварияльной системы у крыс 13, 3, 106—111.
12. Резников А. Г. Механизмы и ференциацию нейроэндокринной докринология. Вып. 6. К., 1976, 4
13. Резников А. Г. Гормоны и поло нах и механизме их действия. К.
14. Резников А. Г., Варга С. В., Д химические механизмы наруше зарного комплекса. — В кн.: Тр кент, 1976, 336—337.
15. Резников А. Г., Демкив Л. П., I мо-гипофизарной регуляции, мо дуктивных органов у неонаталь от времени воздействия тестост
16. Флерко Б. Значение нейронов, ской секреции гонадотропинов. нейроэндокринологии. Л., 1974, 1
17. Barraclough C. A. Production of tosterone propionate. — Endocrino
18. Barraclough C. A., Gorski R. A. androgen-induced sterility in th p. 68—79.
19. Barraclough C. A., Turgeon J. L. nadal axis of the androgen-stei période périnatale. Eds. M. G. F
20. Christensen L. W., Gorski R. A. lamic sexual differentiation. — In Abstr. № 217.
21. Döcke F., Dörner G. Anovulatic implantation of oestrogen. — End
22. Dörner G. Sexualhormonabhang Gustav Fisher Verlag, 1972.
23. Dörner G., Götz F., Rohde W. action on LH secretion in femal S. 369—372.
24. Dörner G., Hecht K., Hinz G. nonphysiological neurotransmitte krinologie, 1976, B. 68, H. 1, S. 1—
25. Dörner G., Rohde W., Schnorr L. action of LH secretion in castrat B. 66, H. 3, S. 373—376.
26. Gorski R. A. Mechanisms of an brain. — In: Hormones and Brain
27. Gorski R. A., Barraclough Ch. A. tiation of hypothalamic regulato 1963, v. 73, № 2, p. 210—216.
28. Griffiths C. C., Hooper K. C., J areas of the rat brain inactiva RH). — Brain Res., 1975, v. 85, №
29. Gustafsson J.-Å., Ingelman-Sund ming of hepatic steroid metabol p. 643—649.
30. Gustafsson J.-Å., Ingelman-Sund Hepatic Steroid Metabolism in M pothalamus. — Endocrinology, 197

7. Мицкевич М. С. Гормональная регуляция процессов в раннем онтогенезе.— В сб.: Ведущие факторы онтогенеза. К., «Наукова думка», 1972, 206—219.
8. Никитина М. М., Кузнецова Л. В. Изменение лютеинизирующей функции гипофиза в онтогенезе у интактных и андрогенизированных крыс.— Пробл. эндокринолог., 1973, 19, 4, 60—64.
9. Носенко Н. Д., Зряков О. Н., Резников А. Г. Влияние неонатальной андрогенизации на биогенные моноамины гипоталамуса и функциональную активность гипофиза крыс.— Бюлл. exper. биол. мед., 1976, 82, 9, 1112—1114.
10. Приймак Э. Х. Субмикроскопическая структура медиобазального гипоталамуса и срединного возвышения в период половой дифференцировки гипоталамуса.— В кн.: Материалы I Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии. Л., 1974, 137—138.
11. Пропп М. В., Савченко О. Н. Изменение функции гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у крыс с постоянной течкой.— Пробл. эндокринолог., 1967, 13, 3, 106—111.
12. Резников А. Г. Механизмы и последствия андрогенных влияний на половую дифференциацию нейроэндокринной регуляции секреции гонадотропинов.— В сб.: Эндокринология. Вып. 6. К., 1976, 47—53.
13. Резников А. Г. Гормоны и половая дифференциация мозга.— В кн.: Новое о гормонах и механизме их действия. К., «Наукова думка», 1977, 166—179.
14. Резников А. Г., Варга С. В., Демкив Л. П., Носенко Н. Д. Физиологические и биохимические механизмы нарушений половой дифференцировки гипоталамо-гипофизарного комплекса.— В кн.: Труды II Всесоюзного съезда патофизиологов. Ташкент, 1976, 336—337.
15. Резников А. Г., Демкив Л. П., Носенко Н. Д., Шевчук О. П. Особенности гипоталамо-гипофизарной регуляции, морфологического и функционального состояния репродуктивных органов у неонатально андрогенизированных самок крыс в зависимости от времени воздействия тестостерона.— Пробл. эндокринолог., 1976, 22, 5, 71—76.
16. Флерко Б. Значение нейронов, чувствительных к эстрогену, для контроля циклической секреции гонадотропинов.— В кн.: Материалы I Всесоюзной конференции по нейроэндокринологии. Л., 1974, 180—181.
17. Barraclough C. A. Production of anovulatory, sterile rats by single injections of testosterone propionate.— Endocrinology, 1961, v. 68, № 1, p. 62—67.
18. Barraclough C. A., Gorski R. A. Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat.— Endocrinology, 1961, v. 68, № 1, p. 68—79.
19. Barraclough C. A., Turgeon J. L. Further studies of the hypothalamo-hypophyseal-gonadal axis of the androgen-sterilized rat (1).— In: «Endocrinologie sexuelle de la période périnatale». Eds. M. G. Forest, J. Bertrand. INSERM, Paris, 1974, p. 339—356.
20. Christensen L. W., Gorski R. A. Sites of neonatal gonadal steroid action in hypothalamic sexual differentiation.— In: V Int. Congr. Endocr. Hamburg, 1976, p. 88—89, Abstr. № 217.
21. Döcke F., Dörner G. Anovulation in adult female rats after neonatal intracerebral implantation of oestrogen.— Endokrinologie, 1975, B. 65, H. 3, S. 375—377.
22. Dörner G. Sexualhormonabhängige Gehirndifferenzierung und Sexualität, Jena, VEB Gustav Fischer Verlag, 1972.
23. Dörner G., Götz F., Rohde W. On the evocability of a positive oestrogen feedback action on LH secretion in female and male rats.— Endokrinologie, 1975, B. 66, H. 3, S. 369—372.
24. Dörner G., Hecht K., Hinz G. Teratopsychogenetic effects apparently produced by nonphysiological neurotransmitter concentrations during brain differentiation.— Endokrinologie, 1976, B. 68, H. 1, S. 1—5.
25. Dörner G., Rohde W., Schnorr D. Evocability of a slight positive oestrogen feedback action of LH secretion in castrated and oestrogen-primed men.— Endokrinologie, 1975, B. 66, H. 3, S. 373—376.
26. Gorski R. A. Mechanisms of androgen induced masculine differentiation of the rat brain.— In: Hormones and Brain Function, Budapest, 1971, p. 27—45.
27. Gorski R. A., Barraclough Ch. A. Effects of low dosages of androgen on the differentiation of hypothalamic regulatory control of ovulation in the rat.— Endocrinology, 1963, v. 73, № 2, p. 210—216.
28. Griffiths C. C., Hooper K. C., Jeffcoate S. L., Holland D. T. Peptidases in different areas of the rat brain inactivating luteinizing hormone-releasing hormone (LH—RH).— Brain Res., 1975, v. 85, № 1, p. 161—164.
29. Gustafsson J.-Å., Ingelman-Sundberg M., Stenberg A. Neonatal androgenic programming of hepatic steroid metabolism in rats.— J. Steroid Biochem., 1975, v. 6, № 5, p. 643—649.
30. Gustafsson J.-Å., Ingelman-Sundberg M., Stenberg A. and Hökfelt T. Feminization of Hepatic Steroid Metabolism in Male Rats Following Electrothermic Lesion of the hypothalamus.— Endocrinology, 1976, v. 98, № 4, p. 922—926.

31. Hardin C. M. Sex differences and the effects of testosterone injections on biogenic amine levels of neonatal rat brain.—Brain Res., 1973, v. 62, № 1, p. 286—290.
32. Illei-Donhoff A., Flerkó B., Mess B. Reduction of estradiolbinding capacity of neural target tissues in light-sterilized rats.—Neuroendocrinology, 1974, v. 14, № 3—4, p. 187—194.
33. Kamberi I. A. Brain neurotransmitters and their interaction with the hypothalamo-pituitary-gonadal principles.—Adv. Biosci. Vol. 15. Oxford e. a.—Braunschweig, 1975, p. 249—266.
34. Karsch F. J., Dierschke D. J., Knobil E. Sexual differentiation of pituitary function: apparent difference between primates and rodents.—Science, 1973, v. 179, № 4072, p. 484—486.
35. Karsch F. J., Foster D. L. Sexual differentiation of the mechanism controlling the preovulatory discharge of luteinizing hormone in sheep.—Endocrinology, 1975, v. 97, № 2, p. 373—379.
36. Kobayashi F., Gorski R. A. Effects of antibiotics on androgenization of the neonatal female rat.—Endocrinology, 1970, v. 86, № 2, p. 285—289.
37. Křeček J., Sterc J., Pokorný J. Sex difference in the hypothalamic regulation of salt intake: the role of the pineal gland.—In: Seventh conference of European comparative endocrinologists. Abstracts, Budapest, 1973, p. 151.
38. Kubo K., Mennin S. P., Gorski R. A. Similarity of plasma LH release in androgenized and normal rats following electrochemical stimulation of the basal forebrain.—Endocrinology, 1975, v. 96, № 2, p. 492—500.
39. Lobl R. T. Androgenization: alterations in the mechanism of oestrogen action.—J. Endocrinol., 1975, v. 66, p. 79—84.
40. Lobl R. T., Gorski R. A. Neonatal intrahypothalamic androgen administration: The influence of dose and age on androgenization of female rats.—Endocrinology, 1974, v. 94, № 5, p. 1325—1330.
41. Mahesh V. B., Muldoen Th. G., Eldridge J. Ch., Korach K. S. The role of steroid hormones in the regulation of gonadotropin secretion.—J. Steroid Biochem., 1975, v. 6, № 2, p. 1025—1036.
42. Mattock J. M., MacKinnon P. C. B. An autoradiographic study of changes in relative incorporation of ³H-methionine in nuclei of the amygdala and related brain areas of male, female and androgenized females prior to puberty.—Brain Res., 1976, v. 114, № 1, p. 166—170.
43. Maurer R. A., Woolley D. E. Demonstration of nuclear ³H-Estradiol binding in hypothalamus and amygdala of female, androgenized-female, and male rats.—Neuroendocrinology, 1974, v. 16, № 3—4, p. 137—147.
44. Maurer R. A., Woolley D. E. H³-estradiol distribution in female, androgenized female, and male rats at 100 and 200 days of age.—Endocrinology, 1975, v. 96, № 3, p. 755—765.
45. McDonald P. G., Doughty C. Effect of neonatal administration of different androgens in the female rat: Correlation between aromatization and the induction sterilization.—J. Endocrinol., 1974, v. 61, № 1, p. 95—103.
46. McEwen B. S., Lieberburg I., Maclusky N., Plapinger L. Interactions of testosterone and estradiol with the neonatal rat brain: Protective mechanism and possible relationship to sexual differentiation.—Ann. biol. anim. biochim., biophys., 1976, v. 16, № 3, p. 471—478.
47. McGuire J. L., Lisk R. D. Oestrogen receptors in androgen or oestrogen sterilized female rats.—Nature, 1969, v. 221, № 5185, p. 1068—1069.
48. Mennin S. P., Kubo K., Gorski R. A. Pituitary responsiveness to luteinizing hormone-releasing factor in normal and androgenized female rats.—Endocrinology, 1974, v. 95, № 2, p. 412—416.
49. Paup D. C., Coniglio L. P., Clemens L. C. Hormonal determinants in the development of masculine and feminine behaviour in the female hamster.—Behav. Biol., 1974, v. 10, № 3, p. 353—363.
50. Pfeiffer C. A. Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads.—Amer. J. Anat., 1936, v. 58, p. 195—225.
51. Reddy V. V. R., Naftolin F., Ryan K. J. Conversion of androstenedione to estrone by neural tissues from fetal and neonatal rats.—Endocrinology, 1974, v. 94, № 1, t. 117—121.
52. Resko J. A. Fetal hormones and their effect on the differentiation of the CNS in primates.—Fed. Proc., 1975, v. 34, p. 1650—1655.
53. Salaman D. G., Birkett S. Androgen-induced sexual differentiation of the brain is blocked by inhibitors of DNA and RNA synthesis.—Nature, 1974, v. 247, № 5436, p. 109—112.
54. Staudt J., Dörner G. Morphologische Untersuchungen der Hypothalamus-differenzierung bei Ratte und Mensch.—In: Endocrinology of sex. Ed. by G. Dörner. Leipzig, 1974, p. 38—47.

55. Swanson H. H., Brayshaw J. S. I. in newborn hamsters on sexual differentiation.—Braunschweig, 1974, 119—137.
56. Swanson H. H., Brayshaw J. S., P. Sexual and Aggressive Behavior in Ed. by G. Dörner. Leipzig, 1974, p. 6.
57. Takewaki K. Some experiments on rat.—Gen. Comp. Endocrinol., Supp.
58. Tima L., Flerkó V. Ovulation induction in rats made anovulatory by neonatal treatment.—Endokrinologie, 1975, B. 66, H. 1.
59. Trentini G. P., Tima L., De Gaetan phenylalanine treatment in constant.—Res., 1974, v. 5, № 4, p. 262—267.
60. Vreeburg J. T. M., Schretlen P. J. 17 β -estradiol in cytosols from several adult male rats.—Endocrinology, 1974, v. 95, № 3, p. 611—615.
61. Westley B. R., Salaman D. F. Incubation of the neonatal rat.—J. Endocrinol., 1974, v. 95, № 3, p. 611—615.
62. Westley B. R., Salaman D. F. Role of differentiation of the brain.—Naturwissenschaften, 1974, v. 61, № 1, p. 1—10.
63. Ying Shao-Yao. Induction of ovulation.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1973, v. 142, № 1, p. 1—10.

Лаборатория нейро-гормональной регуляции
Киевского института эндокринологии

55. Swanson H. H., Brayshaw J. S. Effects of brain implants of testosterone propionate in newborn hamsters on sexual differentiation.— *Adv. Biosci.* Vol. 13. Oxford—Braunschweig, 1974, 119—137.
56. Swanson H. H., Brayshaw J. S., Payne A. P. Effects of Neonatal Androgenization on Sexual and Aggressive Behavior in the Golden Hamster.— In: *Endocrinology of Sex*. Ed. by G. Dörner. Leipzig, 1974, p. 61—74.
57. Takewaki K. Some experiments on the control of hypophyseal gonadal system in the rat.— *Gen. Comp. Endocrinol.*, Suppl. I, 1962, p. 309—315.
58. Tima L., Flerkó V. Ovulation induced by the intraventricular infusion of norepinephrine in rats made anovulatory by neonatal administration of various doses of testosterone.— *Endokrinologie*, 1975, B, 66, H. 2, S. 218—220.
59. Trentini G. P., Tima L., De Gaetani C. F., Mess B. Luteinization induced by p-chlorophenylalanine treatment in constant oestrous anovulatory rats.— *Steroids and Lipids Res.*, 1974, v. 5, № 4, p. 262—267.
60. Vreeburg J. T. M., Schretlen P. J. M., Baum M. J. Specific, highaffinity binding of 17β -estradiol in cytosols from several brain regions and pituitary of intact and castrated adult male rats.— *Endocrinology*, 1975, v. 97, № 4, p. 969—977.
61. Westley B. R., Salaman D. F. Incorporation of [3 H]uridine into RNA in the hypothalamus of the neonatal rat.— *J. Endocrinol.*, 1975, v. 64, № 3, P58.
62. Westley B. R., Salaman D. F. Role of oestrogen receptor in androgeninduced sexual differentiation of the brain.— *Nature*, 1976, v. 262, № 5567, p. 407—408.
63. Ying Shao-Yao. Induction of ovulation in rats treated neonatally with androgen.— *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1973, v. 144, № 3, p. 822—825.

Лаборатория нейро-гормональной регуляции размножения
Киевского института эндокринологии и обмена веществ

Поступила в редакцию
28.IV 1977 г.